

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

ВЕРЕСНЮК НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА



УДК: 618.1-007.1-02:[616:612.6]-08-036.82

**КОРЕКЦІЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ
РОЗЛАДІВ У ЖІНОК З АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ
СТАТЕВИХ ОРГАНІВ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів)

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Пирогова Віра Іванівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділення реабілітації репродуктивної функції жінок

доктор медичних наук, професор **Товстановська Валентина Олександрівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології № 1

доктор медичних наук, професор **Заболотнов Віталій Олександрович**, Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради, завідувач кафедри «Сестринська справа»

Захист дисертації відбудеться « 17 » вересня 2021 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « 13 » серпня 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02,
доктор медичних наук, професор

 О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Збереження репродуктивного здоров'я є пріоритетним напрямком сучасної світової системи охорони здоров'я, яка трансформується з хвороба-орієнтованого на персоніфікований підхід до пацієнта і передбачає попередження та раннє виявлення захворювань (Hood L., 2012; Flores M. et al., 2013; Alonso S.G. et al., 2019; Huang Q. et al., 2020; Sagner M. et al., 2020).

У структурі гінекологічної патології в останні роки спостерігається тенденція до зростання частоти аномалій розвитку жіночих статевих органів (Адамян Л.В. і співавт., 2015; Ludwin A. et al., 2019; Reyes-Munoz E. et al., 2019). Поширеність аномалій розвитку статевих органів у жіночій популяції коливається від 0,5% до 6,7% (Saravolos S.H. et al., 2008; Chan Y.Y. et al., 2011; Reyes-Muñoz E. et al., 2019; Passos IMPE et al., 2020), однак серед пацієнток з репродуктивними порушеннями частота даної патології є значно вищою і сягає 16,7% – 24,6% (Вдовиченко Ю.П. і співавт., 2012; Saravolos S.H. et al., 2008; Sugiura-Ogasawara M. et al., 2013; Galamb A. et al., 2015; Acien P. et al., 2016; Aranke M. et al., 2018). Водночас аномалії розвитку статевих органів здебільшого діагностуються пізно, після розвитку репродуктивних порушень, ускладнень вагітності (Ludvin A. et al., 2018; Nishu D.S. et al., 2019; Alonso Pacheco L. et al., 2020; Petrini A. et al., 2020). Різноманітність варіантів аномалій розвитку жіночих статевих органів зумовлює варіабельність клінічних проявів і репродуктивних наслідків, включно з неможливістю вести статеве життя та реалізувати репродуктивну функцію і негативним впливом на якість життя пацієнток (Ганчар Е.П. і співавт., 2012; Запорожан В.М. і співавт., 2016; Кругляк Д.А. і співавт., 2018; Сольський С.Я., 2018; Биктурова Т.С. і співавт., 2019; Capello S. et al., 2018; Akhtar M.A., 2020; Freytag D. et al., 2020). Однак в літературі практично відсутні публікації, які стосуються вивчення якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів. До сьогоднішнього дня остаточно не з'ясованими залишаються причини вроджених аномалій розвитку статевих органів, ведеться дискусія щодо класифікаційних систем даної патології, відсутні загальноприйняті підходи до «активного» та «пасивного» виявлення аномалій розвитку статевих органів, починаючи з підліткового віку.

Недостатньо вивчені клінічні особливості перебігу захворювання при різних варіантах вад розвитку внутрішніх статевих органів, характер порушень репродуктивної та сексуальної функції, частота і спектр супутніх захворювань, аномалій розвитку інших органів та систем. Незважаючи на вдосконалення методів візуалізації в гінекології, послідовність та черговість їх використання остаточно не визначена, а процес верифікації аномалій розвитку жіночих статевих органів все ще залишається складним і довготривалим (Демидов В.Н., 2016; Заболотін А.В., 2018; Казанцева Е.В. і співавт., 2020; Coelman A.D. et al., 2018; Ahmed M., 2020). Зазначене зумовлює необґрунтовані ургентні оперативні втручання в пубертатному та/або ранньому репродуктивному віці

або ж репродуктивні невдачі та розвиток гінекологічної патології (Burnett M. et al., 2017; Christiansen M.E. et al., 2017; Kapchuk K., 2018; Di Spiezio Sardo A. et al., 2020).

Раннє виявлення, оптимізація методів обстеження, розробка алгоритму диференційної діагностики аномалій розвитку статевих органів дасть змогу удосконалити профілактичні та лікувально-реабілітаційні заходи, сприятиме зменшенню рівня гінекологічної захворюваності, зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращенню фізичного та психологічного стану пацієнток, якості їх життя. Вище зазначене стало передумовою планування даного наукового дослідження, спрямованого на вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, є фрагментом планових НДР кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти:

«Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і розробка заходів для корекції виявлених порушень» (№ державної реєстрації 0114U004779, термін виконання 2014–2016);

«Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ державної реєстрації 0117U001075, терміни виконання 2017–2019 рр.);

«Вивчення впливу патогенетичних чинників порушень репродуктивної системи на розвиток акушерської та гінекологічної патології, наукове обґрунтування удосконалення методів їх корекції, профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 0120U002140, терміни виконання 2020-2022).

Автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета дослідження – покращення репродуктивного здоров'я та якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів шляхом обґрунтування, розробки та апробації системної моделі діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів на основі вивчення клініко-параклінічних взаємозв'язків репродуктивних порушень та аномалій розвитку.

Для досягнення мети було поставлено наступні **завдання**.

1. Провести ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку статевих органів та існуючої системи організації діагностично-лікувальних заходів.

2. Дослідити структуру аномалій розвитку статевих органів у жінок Львівсько-Волинського регіону.

3. Вивчити клініко-параклінічні особливості репродуктивного здоров'я жінок із аномаліями розвитку статевих органів у віковому аспекті.

4. Провести оцінку вагомості ультразвукових, інструментальних та інших методів візуалізації в диференційній діагностиці аномалій розвитку статевих органів.

5. Вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрію у пацієток з аномаліями розвитку репродуктивних органів та порушеннями генеративної функції.

6. Вивчити особливості мікробіому піхви у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів та порушеннями репродуктивного здоров'я.

7. Дослідити гормональний гомеостаз жінок із вродженими аномаліями розвитку статевих органів.

8. Вивчити якість життя жінок із аномаліями розвитку жіночих статевих органів у віковому аспекті.

9. Обґрунтувати системну модель діагностики, лікування, профілактики порушень та реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку статевих органів.

10. Впровадити та оцінити ефективність розробленої моделі надання лікувально-профілактичної допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів.

Об'єкт дослідження – репродуктивне здоров'я жінок з аномаліями розвитку репродуктивної системи.

Предмет дослідження – епідеміологія та чинники ризику аномалій розвитку статевих органів; порушення репродуктивного здоров'я; імуногістохімічні маркери хронічного ендометриту, експресії рецепторів естрогенів і прогестерону в ендометрії; якість життя жінок; реабілітація репродуктивного здоров'я; результати впровадження системної моделі профілактики порушень і реабілітації репродуктивного здоров'я жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів.

Методи дослідження: анкетні, клінічні, імунохімічні, імуноферментні, бактеріоскопічні, молекулярно-біологічні, морфологічні, імуногістохімічні, медико-генетичні, ультрасонографічні, рентгенологічні, ендоскопічні, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено нові ланки патогенезу репродуктивних порушень у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Представлено епідеміологічні особливості вікової структури аномалій розвитку статевих органів у жінок Львівсько-Волинського регіону.

Розширено існуючі дані щодо структури порушень репродуктивного здоров'я при різних варіантах аномалій розвитку статевих органів. Вперше в комплексі вивчені особливості сонографічної та гістероскопічної картини, рівень експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії, маркерів хронічного ендометриту у жінок із різними аномаліями розвитку статевих органів. Отримані нові дані щодо якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів та порушеннями репродуктивного здоров'я. Доведено, що показники якості життя є суттєвими методами оцінки

ефективності лікувально-реабілітаційних заходів у пацієнок із аномаліями розвитку статевих органів. Вперше вивчено якість життя пацієнок з аномаліями розвитку репродуктивних органів в динаміці захворювання та в процесі проведення реабілітації репродуктивного здоров'я.

Розширено наявні дані щодо особливостей гормонального гомеостазу, стану мікробіоти піхви у жінок з різними типами аномалій розвитку статевих органів у віковому аспекті та в процесі проведення діагностично-лікувальних заходів.

Отримані результати дозволили обґрунтувати системну модель діагностичних, лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращання якості життя жінок з аномаліями розвитку статевих органів від пубертатного періоду.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної охорони здоров'я запропоновано алгоритм етапних діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя жінок з аномаліями розвитку репродуктивної системи. Запропоновано принципи менеджменту пацієнок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів для попередження репродуктивних втрат, акушерських ускладнень та гінекологічної патології.

Розроблені методики, методи і схеми діагностики та лікування оформлені у вигляді патентів: «Спосіб діагностики аномалій розвитку матки» та «Спосіб лікування неповної маткової перегородки» та інформаційних листів: «Метод лікування первинної дисменореї», «Спосіб хірургічної корекції неповної маткової перегородки».

Впровадження діагностичних, лікувальних, профілактичних та реабілітаційних заходів для покращення репродуктивного здоров'я, відновлення репродуктивної функції і якості життя жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів забезпечило зменшення частоти хірургічних оперативних втручань, підвищення частоти настання бажаної вагітності, зменшення частоти репродуктивних втрат та покращення якості життя.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм впроваджено у роботу акушерсько-гінекологічних відділень закладів охорони здоров'я м. Львова і області, м. Луцьк і Волинської області, мм. Чернівці, Харків, Одеса. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення усіх досліджень виконано у період з 2014 по 2021 рік. Дисертантка є автором основної ідеї роботи. Дисертанткою самостійно проведено аналіз сучасної зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики, розроблено методологію і дизайн дослідження, сформульовано мету і завдання

дослідження. Згідно із дизайном дослідження на першому етапі автором було проведено ретроспективний аналіз медичної документації 124 жінок репродуктивного віку і дівчат-підлітків із верифікованими аномаліями розвитку статевих органів. На другому етапі особисто дисертантом проведено скринінгове ультразвукове обстеження 1900 жінок у віці від 14 до 48 років із порушеннями репродуктивної функції для виявлення ознак аномалій розвитку репродуктивних органів. Особисто дисертанткою проведено обстеження та формування досліджуваної когорти жінок. Клініко-параклінічні обстеження пацієнток сформованих клінічних груп, ультрасонографічні, ендоскопічні й інструментальні методи дослідження виконувались особисто або за безпосередньої участі дисертантки.

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертантки. Автором особисто систематизовано отримані результати, проведено статистично-математичний аналіз даних із використанням комп'ютерних програм, адаптованих до медичних досліджень. Аналіз й узагальнення результатів клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень, формулювання основних положень дисертації і висновків виконані автором особисто. Дисертанткою особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, підготовані до друку наукові праці та дисертаційну роботу до захисту, впроваджено наукові розробки у роботу лікувально-профілактичних закладів України та навчальний процес вищих медичних закладів освіти. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить більша частина виконаної роботи, автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій. Матеріали та положення кандидатської дисертації не використовувались при виконанні даної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичних конференціях та конгресах: «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 2014); 23rd Annual Congress ESGE (Brussel, Belgium, 2014); 24th Annual Congress ESGE (Budapest, Hungary, 2015); «ISPOR 19th Annual European Congress» (Vienna, Austria, 2016); «ISPOR 21st Annual International Meeting» (2016); «ISPOR 6th Latin America conference» (San Paolo, Brazil, 2016); «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2016); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (Львів, 2017); 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI)» (Vienna, Austria, 2017); Global Congress on Hysteroscopy (Barcelona, Spain, 2017); «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018);

«Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 2019); «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 2019); 27th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (Paris, France, 2019); Global Congress on Hysteroscopy (Barcelona, Spain, 2019); 28th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI)» (Berlin, Germany, 2020), 4-му Міжнародному Конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» (Київ, 2021), розширеному між кафедральному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, травень 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 38 наукових праць із них 20 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України для публікації результатів дисертаційних досліджень, з них 2 статті – у журналах країн, що входять до Європейського Союзу та США, 14 тез у матеріалах і збірниках вітчизняних та зарубіжних наукових конгресів і конференцій, навчальний посібник. Отримано 2 патенти України на корисну модель, видано 2 інформаційні листи, оформлено 2 нововведення.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 290 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, аналізу сучасного стану проблеми діагностики та менеджменту аномалій розвитку статевих органів, розділу матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 426 посилань, з них 151 – кирилицею, 275 – латиницею. Робота ілюстрована 35 таблицями і 42 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Згідно методології і дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів. На першому етапі для ретроспективної оцінки існуючих у клінічній практиці діагностично-лікувальних підходів було опрацьовано медичну документацію 124 жінок репродуктивного віку і дівчат-підлітків із верифікованими аномаліями розвитку статевих органів за 2010-2014 рр.

Відповідно до типу аномалій розвитку статевих органів (обструктивна або необструктивна аномалія) ретроспективна когорта була розподілена на дві групи. У I-P групу увійшли 39 пацієнок із обструктивними аномаліями розвитку статевих органів, у II-P групу – 85 жінок з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів.

На другому етапі проведено когортне проспективне дослідження з проведенням гінекологічного та 2D ультразвукового обстеження 1900 дівчат-підлітків 14-18 років і жінок репродуктивного віку з порушеннями менструальної та репродуктивної функції (больовий синдром, дисменорея,

порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) з активним виявленням аномалій розвитку статевих органів. Після підписання інформованої згоди 154 пацієнтки з виявленою при скринінговому ультразвуковому обстеженні підозрою на наявність аномалій розвитку статевих органів (АРСО) і 50 жінок без гінекологічної та супутньої соматичної патології склали основну досліджувану когорту (204 пацієнтки), ведення і обстеження яких здійснювалось на III етапі проспективного відкритого контрольованого дослідження.

В основній когорті за віковою приналежністю проведено розподіл пацієнток на клінічні групи: у I групу увійшло 36 дівчат-підлітків із АРСО, II групу склали 84 жінки раннього репродуктивного віку із АРСО, в III групу були віднесені 34 пацієнтки пізнього репродуктивного віку. Контрольну групу склали 50 жінок без гінекологічної та супутньої соматичної патології в анамнезі і на момент включення у дослідження.

Четвертий етап передбачав обґрунтування, впровадження та оцінку ефективності системної моделі діагностично-лікувальних та профілактично-реабілітаційних заходів для попередження репродуктивних порушень у жінок із АРСО та покращення якості життя даної верстви жінок.

При розробці системної моделі діагностично-лікувальних та профілактично-реабілітаційних заходів для попередження репродуктивних порушень та покращення якості життя жінок із аномаліями розвитку статевих органів визначали пріоритетність наступних моментів:

- максимально раннє обстеження дівчат-підлітків (при затримці статевого дозрівання) на основі впровадження скринінгових діагностичних технологій (2D УЗД органів малого тазу та нирок);
- спадковість реалізації високоспеціалізованих лікувально-реабілітаційних заходів на амбулаторному та стаціонарному етапах установ охорони здоров'я з дотриманням принципу консилярності за наявності аномалій інших органів і систем;
- максимально ранній початок етіологічно і патогенетично обґрунтованих лікувально-відновлювальних заходів з проведенням обґрунтованого хірургічного втручання, з пріоритетністю сучасних малоінвазивних технологій та «хірургії одного дня» за можливості;
- індивідуальний та мультидисциплінарний підхід до пацієнтки (залежно від віку, типу аномалії, супутньої гінекологічної (урологічної) патології та реалізації репродуктивної функції);
- динамічний контроль ефективності реабілітаційних заходів;
- орієнтованість на пацієнтку, залучення пацієнтки та її близьких до процесу прийняття рішень щодо здоров'я і благополуччя;
- орієнтація на якість життя пацієнтки.

Лікувально-реабілітаційні схеми підбиралась для жінок сформованих підгруп диференційовано залежності від віку, виду аномалії розвитку статевих

органів, поєднання аномалій розвитку, супутньої патології.

Тривалість лікувально-реабілітаційних заходів визначалась індивідуально, передбачала проведення за показаннями антибактеріальної, гормональної, метаболічної, знеболюючої терапії, фітотерапії, персоніфікованої прегравідарної підготовки тощо.

Кінцеві точки ефективності (end-points) включали:

- первинна: швидкість верифікації аномалії розвитку статевої і сечовидільної систем;
- вторинна: відсутність дисменореї, больового синдрому, порушень менструальної функції впродовж одного року спостереження;
- третинна: настання вагітності у жінок з аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращення якості життя.

Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних – протокол № 4 від 26.04.2021 р. комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького.

Клініко-лабораторне обстеження пацієнток проводили у відповідності до наказу МОЗ України № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Детально аналізувалися скарги, їх зв'язок з менструальним циклом (МЦ) та віком менархе. Важкість дисменореї визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) болю. Оцінку проводили шляхом вимірювання відстані на 10-сантиметровій лінії між позначкою «без болю» і позначкою пацієнтки (діапазон балів від 0 до 10). Більш високий бал свідчить про більшу інтенсивність болю.

Проводився аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, менструальної, статевої та репродуктивної функції, перенесених гінекологічних захворювань й операційних втручань, перебігу, ускладнень та наслідків попередніх вагітностей.

Клінічне обстеження включало загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної систем; антропометричне дослідження з визначенням ІМТ, клінічне обстеження молочних залоз, зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах, оцінкою розмірів матки чи її рудиментів, стану придатків матки. Для оцінки антропометричних характеристик використовували класифікацію ожиріння за ВООЗ (WHO, 1997): норма – ІМТ 18,5-24,9 кг/м², надмірна маса тіла – ІМТ 25,0-29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – ІМТ 30,0-34,9 кг/м²; ожиріння II ступеня – ІМТ 35,0-39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ більше 40,0 кг/м². Індекс маси тіла (Індекс Кетле) розраховували за формулою: ІМТ = маса тіла (кг)/зріст (м²).

Стандартне лабораторне обстеження включало групу крові та резус-фактор, загальний аналіз крові та сечі, глюкозу крові, коагулограму,

цитологічне та бактеріоскопічне дослідження мазків з шийки матки.

Просту та розширену кольпоскопію виконували з використанням кольпоскопа МК-200 з відеосистемою та програмним забезпеченням Eva (Scanner, Україна).

Лабораторні дослідження виконувались в лабораторії «Синево», сертифікованої згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000 (ліцензія МОЗ України АЕ № 282464 від 26.02.2014р.) та лабораторії «Ескулаб», сертифікованої згідно з вимогами національних та міжнародних стандартів ISO 9001:2015 (ліцензія МОЗ України АЕ № 571340 від 16.10.2014). Обстеження жінок основної когорти проводились при включенні у дослідження та в динаміці спостереження.

Дослідження гормонального балансу пацієнток основної когорти проводили з визначенням у сироватці периферичної крові рівня стероїдних гормонів яєчника: естрадіолу (Е2) на 2-5-й день МЦ та прогестерону (П) – на 20-22-й день МЦ, індексу вільного тестостерону (Т); гонадотропних гормонів гіпофізу: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ); тиреотропного гормону (ТТГ) та пролактину (ПРЛ) на 2-5-й день МЦ імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) при включенні в дослідження та динаміці за показаннями. Для уникнення коливань вмісту гормонів протягом доби кров забирала в умовах фізіологічного спокою вранці натще; отриману при центрифугуванні сироватку зберігали у замороженому стані при -20°C до проведення дослідження. Результати оцінювали відповідно до діапазону вимірювань, представленою в кожній тест-системі.

Оцінка оваріального резерву проводилась з визначенням антимюллерового гормону (АМГ) у сироватці периферичної крові методом ІФА (ELISA, IBL) (Німеччина) та підрахунком антральних фолікулів при УЗД на 5-6-й день менструального циклу.

Для *визначення каріотипу* використовували венозну кров жінки, дослідження проводилось в лабораторії Львівського міжобласного медико-генетичного центру ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України».

Дослідження стану мікробіоти піхви проводили шляхом проведення рН-метрії вагінального середовища з використанням діагностичних тест-смужок СІТОЛАВ рН («Фармаско»), бактеріоскопічного дослідження мазків піхвового вмісту, який отримували з заднього та бокового склепіння піхви з фарбуванням за Грамом та Романовським-Гімзою, за показанням – методом ПЛР у режимі реального часу (Флороценоз) з трактовкою результатів згідно інструкцій виробника з верифікацією нормоценозу, аеробного та анаеробного (бактеріальний вагіноз) дисбіозу. Діагностику бактеріального вагінозу (БВ) проводили за критеріями Amsel R. et al. (1983): специфічні виділення з піхви, «ключові» клітини при мікроскопічному дослідженні мазка з піхви, позитивний амінний тест, рН вагінальних виділень $> 4,4$. Діагноз БВ встановлювався за

наявності мінімум трьох критеріїв Amsel. Діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом, проводили методом полімеразної ланцюгової реакції на апараті Rotor Gene (Німеччина) з використанням реагентів Амплісенс (Росія).

Методи візуалізації

Ультразвукове дослідження (2D УЗД) органів малого тазу проводили з допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) та Voluson E8 EXPERT (GE, США) за стандартною методикою в режимі реального часу на 5-6-й і 20-22-й дні менструального циклу з використанням трансабдомінального (у дівчат-підлітків) та трансвагінального датчика. Порожнина матки досліджувалася в двох перпендикулярних площинах: сагітальній та поперечній. Оцінювали положення, розміри, форму, структуру матки, товщину ендометрію, розміри і структуру яєчників.

УЗД нирок і молочних залоз виконували за стандартною методикою.

3D ультразвукове сканування проводили за допомогою ультразвукової діагностичної системи Voluson E8 EXPERT (GE, США) з використанням вагінального датчика RIC 5-9D з частотою 3,7-9,3 МГц (у жінок репродуктивного віку) в другу фазу МЦ. Розміри матки визначали в трьох площинах: сагітальній, поперечній та фронтальній. Базовою площиною для оцінки морфології матки при 3D УЗД визначали фронтальний зріз, при якому чітко візуалізується зовнішній та внутрішній контур міометрію дна матки і початкові відділи інтерстиціальної частини маткових труб. Під час проведення 3D УЗД вимірювали всі необхідні параметри та розміри, які дозволяють класифікувати аномалії розвитку матки. Вимірювали глибину зовнішньої щілини при оцінці зовнішнього контуру матки, при оцінці внутрішнього контуру міометрію дна матки вимірювали товщину внутрішнього заглиблення.

Гістеросальпінгографію (ГСГ) проводили на 6-10-й день менструального циклу пацієнткам із безпліддям та невиношуванням вагітності на діагностичному рентгенівському апараті «10-Л-6-01» (ВАТ «Актюбрентген», Казахстан), в якості контрастної речовини використовували 76% розчин урографіну. При оцінці гістеросальпінгограм аналізували внутрішній контур матки, інвагінацію її дна, форму та розміри рогів і кут між ними, а також – прохідність та функціональний стан маткових труб.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) органів малого тазу проводили в пізню лютеїнову фазу МЦ або поза циклом при підозрі на обструктивні аномалії розвитку без контрастування в режимі сканування T1, T2 (томограф Optima MR450w1.5T, GE Healthcare, США). Дослідження виконувалось в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах.

Діагностичну гістероскопію (ГС) виконували в першу фазу МЦ під довшим наркозом, з використанням жорсткого діагностичного гістероскопа Напоу з 30° оптикою і зовнішнім діаметром тубуса 5 мм (Karl Storz, Німеччина). В якості рідинного середовища використовували фізіологічний розчин натрію хлориду. Під час діагностичної гістероскопії оцінювали форму

порожнини матки, стан ендометрію, вічок маткових труб, судинний малюнок, наявність внутрішньоматкової патології з обов'язковою біопсією ендометрію та подальшим патоморфологічним та імуногістохімічним дослідженням.

Діагностичну лапароскопію (ЛС) виконували в першу фазу МЦ, впродовж семи днів після закінчення менструації за закритою методикою з використанням лапароскопа Hopkins II з оптикою 0° (Karl Storz, Німеччина) на базі КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр». Перед початком оперативного втручання з метою зменшення болю в ранньому післяопераційному періоді всім пацієнткам ректально вводили 1 супозиторій, що містить 100 мг диклофенаку. В горизонтальному положенні пацієнтки накладали пневмоперитонеум: через розріз в ділянці пупка з допомогою голки Вереша та інсуфлятора в черевну порожнину нагнітали газ CO₂ до моменту досягнення тиску 15 мм рт. ст. Через центральний троакар діаметром 10 мм в черевну порожнину вводили лапароскоп і переводили пацієнтку в положення Тренделенбурга. Лапароскопічні інструменти вводили через додаткові 5 мм гвинтоподібні троарари, які встановлювали через проколи черевної стінки в безсудинному просторі на 2 см вище s.iliaca anterior superior. Після введення бокових троакарів з метою зменшення больового синдрому в післяопераційному періоді внутрішньочеревний тиск зменшували до 12 мм рт. ст. Для проведення як гістерорезектоскопії, так і лапароскопії використовували електрохірургічний генератор Autocon 200 (Karl Storz, Німеччина). Під час проведення лапароскопії оцінювали розміри, форму, зовнішній контур матки, її симетричність, стан яєчників та маткових труб, наявність ендометріозу, зросткового процесу. При проведенні гістерорезектоскопії та лапароскопії антибіотикопрофілактику проводили за 30-60 хвилин до операційного втручання одною дозою цефалоспорино II покоління.

Для характеристики *інформативності діагностичних методів* дослідження використовували об'єктивні параметри, найважливіші з яких – чутливість та специфічність. До допоміжних критеріїв інформативності відносили точність, прогностичність позитивного та прогностичність негативного результату. Для розрахунку чутливості та специфічності певного методу його порівнювали зі "золотим стандартом" – методикою, яка вважається найбільш точною у визначений часовий період для діагностики захворювання.

Чутливість – здатність діагностичного методу давати правильний результат розраховували за формулою: $Чутливість = \frac{ПП}{(ПП+НН)} \times 100\%$, де ПП – правильний позитивний результат, НН – неправильний негативний результат (хибнонегативний).

Специфічність – здатність діагностичного методу не давати при відсутності захворювання хибнопозитивного результату розраховували за формулою: $Специфічність = \frac{ПН}{(ПН+НП)} \times 100\%$, де ПН – правильний негативний результат, НП – неправильний позитивний результат (хибнопозитивний).

Точність методу – частка правильних результатів тесту (сума хибно-позитивних і хибнонегативних результатів) серед всіх обстежених пацієнток, яка показує, скільки всього правильних результатів отримано в ході використання даного методу дослідження.

$$\text{Точність} = (\text{ПП} + \text{ПН}) / (\text{ПП} + \text{НП} + \text{ПН} + \text{НН}) \times 100\%.$$

Прогностичність позитивного результату (ППР) – ймовірність захворювання при позитивному результаті діагностичного дослідження, що визначається як пропорція правдивопозитивних результатів серед всіх позитивних значень тесту. *Прогностичність негативного результату (ПНР)* – ймовірність відсутності захворювання при негативному (нормальному) результаті діагностичного дослідження, яка визначається як пропорція правдивонегативних результатів тесту серед всіх негативних значень.

Патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрію виконувалось за загальноприйнятими методиками. Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогенів (РЕ), прогестерону (РП), маркера хронічного ендометриту (ХЕ) CD138, виконували шляхом демаскування антигенів на серійних парафінових зрізах товщиною 4-5 мікрон, які поміщали на скла, оброблені полі-L-лізином з використанням в якості первинних антитіл моноклональних антитіл, специфічних до РЕ (anti-Human Estrogen Receptor alfa Clone EP1, Dako, Данія), РП (anti-Human Progesterone Receptor Clone PgR 636, Dako, Данія). Експресію CD138 (Clone MI-16, Dako, Данія) визначали за наявністю позитивно забарвлених плазматичних клітин серед ендометріальної строми та в ендометріальних залозах на всьому полі гістологічного зрізу. Оцінку результатів імуногістохімічної реакції проводили напівкількісним методом, враховуючи кількість клітин з позитивною імуногістохімічною реакцією та ступінь прояву імуногістохімічної реакції – сильний (+++), помірний (++) , незначний (+), відсутність експресії (0), порівнюючи результати з відповідними контролями (позитивним і негативним). В якості позитивного контролю застосовували моноклональні антитіла проти пан-цитокератинів, в якості негативного контролю - забуферений фізіологічний розчин, який замість моноклональних антитіл наносили на гістологічні зрізи. Оцінювали результат реакції за допомогою системи EnVision (система візуалізації К 801221 EnVision FLEX, Dako Autostainer Instruments) та фотографували світловим мікроскопом (збільшення x_400).

Оцінку якості життя проводили за опитувальником SF-12 (The 12-item Short Form Survey), який стосується загальних аспектів якості життя. Сумарна оцінка SF-12 складається із двох субодиноць: оцінки психічного компоненту (Mental component score – MCS-12) та оцінки фізичного компоненту (Physical component score – PCS-12).

Для оцінки *сексуальної дисфункції* використовували опитувальник FSFI (Female Sexual Function Index) – індекс жіночої сексуальної функції, який включає 19 запитань, що стосуються шести сфер сексуальної функції: бажання, збудження, зволоження, оргазм, задоволення, біль.

Статистична обробка результатів. Результати обстежень були зведені в електроні таблиці бази даних. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного пакету «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) та «Microsoft Excel-2010» відповідно до існуючих рекомендацій. Результати аналізу кількісних параметрів представлені у вигляді оцінок вибіркового середнього (Mean), середнього значення ($M \pm m$), похибки середнього (m), стандартного відхилення (SD), а також у вигляді медіани (Median) і верхнього-нижнього квартилей (Q1-Q3), якісні показники – у вигляді абсолютних або відносних часток (n , %). При аналізі достовірності різниці середніх величин між групами (в залежності від типу розподілу аналізованих показників) розраховували значення t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок або U-критерію Манна-Уїтні. При проведенні порівнянь парних показників всередині групи застосовували парний t-критерій Ст'юдента або критерій Вілкоксона. Для опису зв'язків між порядковими ознаками застосовували непараметричний кореляційний аналіз із використанням методів Пірсона і Спірмена. Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$). Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз, за силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $r > 0,75$, середньою – при r в діапазоні 0,3-0,75, слабкою при $r < 0,3$. Високо значимою вважали кореляцію при r , який відповідає рівню статистичної значущості $p \leq 0,01$, значимою – при r , що відповідає рівню статистичної значущості $p \leq 0,05$. Для оцінки інформативності інструментальних методів обстеження використовували лінійнозважений статистичний коефіцієнт каппа Коена (κ), який представляє ступінь точності та надійності в статистичній класифікації, вимірюючи узгодженість між двома оцінювачами. Результати отриманого індексу каппа Коена інтерпретували наступним чином: 0,01 – 0,20 незначна узгодженість, 0,21 – 0,40 легка, 0,41 – 0,60 середня, 0,61 – 0,80 вище середнього; 0,81 – 1,00 майже ідеальна або ідеальна узгодженість.

Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології в ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (OR, odds ratio) (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ – довірчий інтервал) (95% confidence interval, CI), для оцінки відношення частоти наслідків при дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик (RR, relative risk) (ВР) з 95% довірчим інтервалом (95% confidence interval, CI).

Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективний аналіз показав, що для первинного звернення пацієнток з верифікованими в наступному аномаліями розвитку статевих органів характерні як різноманітність причин звернення, так і фахівців першого звернення. Тільки у 53,9% випадків пацієнтки з обструктивними аномаліями розвитку статевих органів звертались до профільних фахівців (гінеколога і дитячого гінеколога), тоді як звернення до непрофільних фахівців районного і

міського рівнів склали 48,7% і 51,3% випадків відповідно. Як показав подальший аналіз, недостатня обізнаність з клінічними проявами обструктивних аномалій розвитку статевих органів суміжних фахівців первинного рівня спеціалізованої допомоги була однією з причин пізньої достовірної верифікації обструктивних аномалій розвитку статевих органів і проведення необґрунтованих хірургічних втручань, час від появи перших скарг до встановлення обґрунтованого діагнозу обструктивних аномалій розвитку статевих органів коливається в середньому від $6,6 \pm 1,8$ місяців для обструктивних аномалій розвитку статевих органів до $36,1 \pm 8,9$ місяців для необструктивних аномалій розвитку ($p < 0,05$).

Наслідком пізньої діагностики обструктивних аномалій розвитку статевих органів є розвиток скупчення крові не тільки у піхві, але й у верхніх відділах генітального тракту, що є причиною розвитку гострого больового синдрому і зумовлює необґрунтовані операційні втручання. Відтермінування верифікації діагнозу призводить до розвитку гематометри (30,8%), гематосальпінксу (20,5%), гемоперитонеуму (12,8%) з розвитком клінічної картини гострого живота. Тільки у 35,9% випадків обструктивних аномалій розвитку статевих органів діагностика гематокольпосу була проведена вчасно, до трьох місяців з моменту появи циклічного болю внизу живота. Основними методами діагностики АРСО у пацієток ретроспективної когорти були 2D УЗД (86,3%), ГСГ – (23,4%), тоді як МРТ було проведено тільки у 9,7% випадках.

Ретроспективний аналіз засвідчив, що серед наслідків вагітностей переважає висока частота самовільного переривання вагітності з переважанням пізніх викиднів (30,8 %) порівняно з ранніми (15,4%) ($p = 0,016$). Високою була частота передчасних пологів (45,4%), при цьому тільки у 23,8% жінок, які народжували, діагноз аномалії розвитку статевих органів був встановлений до вагітності. Зазначене зумовлювало високий відсоток розроджень операцією кесарева розтину (40,9%). В ретроспективній когорті найбільш поширеною аномалією розвитку статевих органів серед пацієток з обструктивними аномаліями розвитку були атрезія гімену (41,0%) і поперечна перегородка піхви (25,6%), серед необструктивних аномалій – внутрішньоматкова перегородка в комбінації з перегородкою шийки матки та піхви чи без неї (45,9%). У 33,3% пацієток з обструктивними аномаліями розвитку мали місце повторні операції, при цьому перше оперативне втручання проводилось в ургентному порядку з приводу симптоматики гострого живота – діагностична лапароскопія, лапаротомія з приводу «гострого живота» без корекції аномалії розвитку статевих органів.

Ретроспективний аналіз засвідчив відсутність активного виявлення АРСО, що особливо наглядно простежується у підлітковому віці. Діагностика вродженої патології репродуктивних органів відбувається із затримкою навіть за наявності скарг на відсутність менструації, нез'ясований больовий синдром або є знахідкою при оперативному розродженні, проведенні вишкрібання стінок порожнини матки при ранніх і пізніх втратах вагітності, або при поглибленому

обстеженні пацієнок з приводу безпліддя, невиношування вагітності. Безсистемне обстеження пацієнок, відсутність узгодженої тактики ведення пацієнок при підозрі на АРСО, використання різної термінології та класифікації, брак комунікації між фахівцями різних спеціальностей веде до пізньої верифікації діагнозу, повторних оперативних втручань. Особливу групу складають жінки з обструктивними та складними АРСО, оскільки неадекватний менеджмент може мати довгострокові наслідки для репродуктивного, психологічного та сексуального здоров'я.

Отримані при проведенні ретроспективного аналізу дані стали підставою для обґрунтування та запровадження системи активного скринінгу аномалій розвитку статевих органів у дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку.

Активний первинний скринінг аномалій розвитку статевих органів був проведений у 1900 пацієнок, серед яких були обстежені 281 (14,8%) дівчина-підліток віком 14-18 років, 475 (25,0%) молодих жінок віком 19-24 роки, 490 (25,8%) жінок віком 25-30 років, 467 (24,6%) жінок віком 31-37 років і 187 (9,8%) – віком 38-43 роки з порушеннями менструальної та репродуктивної функції (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) з прицільним пошуком аномалій розвитку репродуктивних органів.

Первинний скринінг за даними гінекологічного та 2D ультразвукового обстеження показав, що частота аномалій розвитку статевих органів складає 9,4%, серед них – атрезія гімена та поперечна перегородка піхви (12,3%), перегородка матки (44,1%), дворога матка (22,3%), однорога матка (17,9%), аплазія піхви та матки (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера) (2,8%), аплазія піхви при функціонуючій матці (0,6%). Залучення мультидисциплінарної команди до передопераційного ведення, хірургічного втручання та післяопераційної реабілітації має бути невід'ємною складовою успішного менеджменту пацієнок із аномаліями розвитку статевих органів.

Повна верифікація виявлених аномалій розвитку статевих органів згідно класифікації ESHRE/ESGE та розробка адекватного плану лікувально-реабілітаційних заходів вимагала проведення комплексного обстеження, що було виконано у 154 пацієнок основної когорти.

У 118 жінок раннього і пізнього репродуктивного віку встановлення типу аномалій розвитку статевих органів проводилось з використанням комплексу методів, що включав гінекологічне дослідження, 2D УЗД, гістеросальпінгографію, 3D УЗД, гістеро-, лапароскопію (118 пацієнок), МРТ. У пацієнок підліткового віку комплекс методів передбачав проведення тільки гінекологічного дослідження (огляд зовнішніх статевих органів, ректоабдомінальне обстеження), 2D УЗД, МРТ.

Пошук ймовірних причин розвитку аномалій статевих органів у пацієнок першої групи (дівчата-підлітки) базувався на вивченні анамнезу матерів пацієнок відносно перебігу вагітності. Встановлено, що у 22,2% випадків мав

місце ймовірний вплив провокуючого фактора у ранні (до 5 – 6 тижнів) терміни вагітності: рентгенівське опромінення (25,0%), прийом протипоказаних під час вагітності лікарських засобів до з'ясування факту настання вагітності (37,5%), вірусна інфекція (25,0%), загострення хронічного пієлонефриту (12,5%), загроза викидня (25,0%).

Для більшості пацієнток з АРСО, які менструювали, характерною була різного ступеня важкості дисменорея, яка починалася в підлітковому віці, і поступово прогресувала. Відносний ризик розвитку дисменореї за наявності аномалій розвитку жіночих статевих органів складає ВР 4,1; 95 ДІ: 2,2-7,6, NNT 1,8.

Ведучими скаргами пацієнток з АРСО були відсутність менструацій (18,8%), порушення менструального циклу (29,2%), больовий синдром (30,5%), дисменорея (60,4%), безпліддя (31,4%), невиношування вагітності (47,5%).

Оцінка інформативності різних методів обстеження в діагностиці АРСО базувалась на визначенні діагностичної точності, чутливості та специфічності методу. Прогностичність позитивного результату (ППР) та прогностичність негативного результату (ПНР) були оцінені у всій групі пацієнток і розраховані для окремих АРСО.

Узгодженість між інструментальними методами дослідження та гістеро-, лапароскопією була оцінена за допомогою лінійнозваженого індексу каппа Коена. При гістероскопії/лапароскопії у жінок репродуктивного віку були верифіковані аномалії розвитку матки: дисморфічна матка (клас U1) – 0,8%; перегородка матки (клас U2) – 55,9%; дворога матка (клас U3) – 23,7%; однорога матка (клас U4) – 17,8%; апластична матка (клас U5) – 1,7% випадок. У 12,7% випадків було діагностовано цервікальні та вагінальні аномалії розвитку: подвоєна «нормальна» шийка (підклас C2) – 86,7%, аплазія шийки (підклас C4) – 13,3%, поздовжня перегородка піхви без обструкції (підклас V1) – 86,7%, аплазія піхви (підклас V4) – 6,7%. Оцінка інформативності різних методів візуалізації аномалій розвитку статевих органів показала, що чутливість 2D УЗД в діагностиці типу аномалій розвитку статевих органів складає 68,6%, ГСГ – 83,1% ($p=0,0046$), 3D УЗД – 98,3% ($p<0,0001$ порівняно з 2D УЗД та ГСГ), МРТ – 95,8%.

Доведено високу інформативність 3D УЗД в диференційній діагностиці різних типів аномалій розвитку матки: чутливість – 98,3%, специфічність – 94,4%, точність – 97,5%, ППР – 99,1%, ПНР – 89,4%, індекс каппа Коена – 0,906. Чутливість ГСГ для дворогої матки була дещо вищою порівняно з 2D УЗД і склала 92,8%, специфічність – 64,4%, точність – 71,2%, ППР – 31,0%, ПНР – 96,7% з індексом каппа Коена 0,419. Високою була відповідність між даними ГСГ та ГС/ЛС для однорогої матки (індекс каппа Коена 0,815).

Для візуалізації перегородки матки чутливість 2D УЗД склала 68,2%, специфічність – 90,4%, точність – 78,0%, ППР – 45,3%, ПНР – 69,1%. Відмічена середня узгодженість даного методу з результатами ГС/ЛС (індекс каппа Коена

0,567); чутливість гістеросальпінгографії для перегородки матки склала 77,3%, специфічність – 86,5%, точність – 81,4%, ППР – 53,1%, ПНР – 75,0%; узгодженість даних ГСГ з результатами ГС/ЛС була вище середнього (індекс каппа Коена 0,628).

Для діагностики перегородки матки, чутливість 3D УЗД склала 97,0%, специфічність – 98,1%, точність – 97,5%, ППР – 98,5%, ПНР – 96,2% з індексом каппа Коена 0,949. Для дворогої, дисморфічної, однорогої та апластичної матки чутливість, специфічність, точність, ППР та ПНР склали 100% з індексом каппа Коена 1,000, що свідчить про високу узгодженість між даними гістеро-, лапароскопії та 3D УЗД.

У 22,2% дівчат-підлітків виявлено поєднання аномалій органів репродуктивної та сечовидільної системи, при цьому вірогідна диференціація типу аномалії розвитку статевих органів у 52,8% випадків була можлива тільки при проведенні МРТ малого тазу та черевної порожнини. Ізольоване порушення будови одного органу (матки або шийки, або піхви) було виявлено у 81,8% пацієнток, складні (комплексні) аномалії з залученням кількох органів – у 18,2% випадків, при цьому встановлено, що у підлітків достовірно частіше, порівняно з пацієнтками раннього та пізнього репродуктивного віку, мають місце комплексні АРСО.

Для більшості пацієнток з АРСО, які менструювали, характерною була різного ступеня важкості дисменорея (73,0%), яка починалася в підлітковому віці, і поступово прогресувала, однак дисменорея як першопричина звернення до гінеколога мала місце лише у 27,8% випадках, решта пацієнток сприймали болючі менструації як нормальне явище. Середня оцінка болю за шкалою ВАШ серед дівчат-підлітків складала $8,6 \pm 1,9$ балів, у пацієнток раннього репродуктивного віку – $6,1 \pm 2,4$ бали, пізнього репродуктивного віку – $5,4 \pm 1,8$ балів. Відносний ризик розвитку больового синдрому у дівчат-підлітків (перша група) був достовірно вищим порівняно з пацієнтками другої (ранній репродуктивний вік) і третьої (пізній репродуктивний вік) груп (ВР 5,5; 95 ДІ: 3,1-9,9; NNT 1,7 та ВР 12,3; 95 ДІ: 3,2-47,8; NNT 1,5 відповідно).

У пацієнток основної когорти, які мали в анамнезі вагітність, невиношування до 22 тижня гестації мало місце у 47,5% випадків при 12,0% в контролі ($p < 0,00001$), передчасні пологи – у 50,0% при 9,8 % у контролі ($p < 0,00001$), а частота розродження операцією кесарева розтину складала 36,1% при 14,8% у контролі ($p < 0,00001$).

Комплексне обстеження пацієнток основної когорти дозволило верифікувати аномалії розвитку репродуктивних органів відповідно класифікації ESHRE/ESGE: U0C0V3 (атрезія гімена, поперечна перегородка піхви) – 12,3%; U0C4V4 (нормальна матка, цервікальна аплазія, аплазія піхви) – 0,6%; U1bC0V0 (дисморфічна матка) – 0,6%; U2aC0V0 (перегородка матки часткова) – 39,6%; U2bC0V0 (перегородка матки повна) – 5,2%; U3aC0V0 (дворога матка часткова) – 7,8%; U3cC0V0 (дворога матка з перегородкою) – 1,9%; U3aC0V3

(дворога матка часткова, поперечна перегородка піхви) – 1,9%; U3bC2V1 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви без обструкції) – 10,4%; U3bC2V2 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви з обструкцією) – 1,3%; U4aC0V0 (однорога матка з рудиментарною порожниною рудиментарного рогу) – 8,4%; U4bC0V0 (однорога матка без рудиментарної порожнини / рудиментарного рогу) – 5,8%; U5bC4V4 (аплазія піхви та матки або синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера) – 3,2%; U5aC4V0 (апластична матка з рудиментарною порожниною, аплазія шийки, нормальна піхва) – 0,6%.

Обструктивні аномалії розвитку жіночих статевих органів через порушення відтоку менструальної крові спричиняють яскраву клінічну симптоматику із вираженим больовим синдромом, що є основною причиною звернення до лікаря, і суттєво погіршують якість життя пацієнок. Діагностовано розвиток гематокольпосу – 15,6% по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 61,5% по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО; гематометри – 3,9 % по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 15,4% по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО); гематосальпінксу – 2,6% по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 10,3% по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО; гемоперитонеуму – 1,3% по відношенню до всіх пацієнок основної когорти, 5,1% по відношенню до пацієнок із обструктивними АРСО.

Як супутню патологію у пацієнок основної когорти було діагностовано генітальний ендометріоз (23,4%), з них у пацієнок репродуктивного віку – 27,9%, гідросальпінкс (10,2%) та патологію ендометрію (табл. 1).

Таблиця 1

Верифікована гінекологічна патологія у жінок основної когорти

Гінекологічна патологія	Клінічні групи			
	Перша (n=36)	Друга (n=84)	Третя (n=34)	Всього (n=154)
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)
Гідросальпінкс*	–	9 (10,7)	3 (8,8)	12 (10,2)
Лейоміома матки*	–	5 (5,6)	3 (8,8)	8 (6,8)
Генітальний ендометріоз	3 (8,3)	25 (29,8)	8 (23,5)	36 (23,4)
Киста яєчника	1 (2,8)	7 (8,3)	5 (14,7)	13 (8,4)
Поліп тіла матки*	–	9 (10,7)	14 (41,2)	23 (19,5)
Гіперплазія ендометрію*	–	2 (2,4)	3 (8,8)	5 (4,2)
Хронічний ендометрит*	–	28 (33,3)	11 (32,4)	39 (33,1)

Примітка. * – розрахунок по відношенню до 118 жінок репродуктивного віку

Водночас заслуговувала на увагу поширеність гіперплазії (4,2 %) і поліпів ендометрію (19,5%) у жінок репродуктивного віку з аномаліями розвитку статевих органів, при цьому патологія достовірно частіше мала місце у жінок пізнього репродуктивного віку.

При аналізі гормонального статусу жінок основної когорти з аномаліями розвитку репродуктивних органів не встановлено статистично значимих змін рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, пролактину, тестостерону у сироватці крові, що підтверджує дані інших авторів відносно заперечення ролі гормональних розладів у розвитку порушень репродуктивної функції з різноманітними клінічними проявами (АМК, безпліддя, дисменорея). Водночас показники рівня прогестерону у сироватці крові 66,7% дівчат-підлітків і 52,8% жінок пізнього репродуктивного віку відповідали недостатності лютеїнової фази, що може бути однією з причин невиношування вагітності у жінок III групи, а у дівчат-підлітків відображати період встановлення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної-яєчникової вісі.

При зверненні на обстеження скарги на наявність патологічних виділень, свербіж, печію зі сторони зовнішніх статевих органів пацієнтки основної когорти не висловлювали. Нормоценоз піхви був виявлений у 83,3% жінок, у 16,9% було діагностовано бактеріальний вагіноз, у 5,95 % – аеробний вагініт, при цьому у жінок з анаеробним дисбіозом кількісно переважали *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Atopobium vaginale*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium spp.* в діагностичному титрі, тоді як при аеробному вагініті переважали *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E coli*.

Обстеження жінок репродуктивного віку основної когорти методом ПЛР на наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом, показало значну частоту безсимптомного виділення вірусу простого герпесу II типу з цервікального каналу (22,0%), хламідійне (5,9%) та трихомонадне інфікування (6,8%), з приводу чого проводилось відповідне етіотропне лікування з контролем вилікованості.

Отримані дані свідчать про необхідність включення обстеження на ПСШ і стан мікробіоти піхви в комплекс діагностичних заходів для попередження ускладнень як при проведенні діагностичних інвазивних маніпуляцій, так і перед виконанням хірургічного лікування.

Морфологічне дослідження біоптатів ендометрію підтвердило патологію ендометрію: поліпи тіла матки (19,8%), гіперплазію ендометрію без атипії (4,3%); невідповідність ендометрію фазі менструального циклу (3,4%), хронічний ендометрит (підтверджений імуногістохімічно) (33,1%) (рис.1).

За морфологічною будовою переважали залозисті (65,2%) та залозисто-фіброзні поліпи (26,1%), значно рідше зустрічались фіброзні поліпи (8,7%).

У 100% пацієток з матковою перегородкою встановлено високу експресію рецепторів до естрогену, як в стромі, так і в залозах ендометрію.

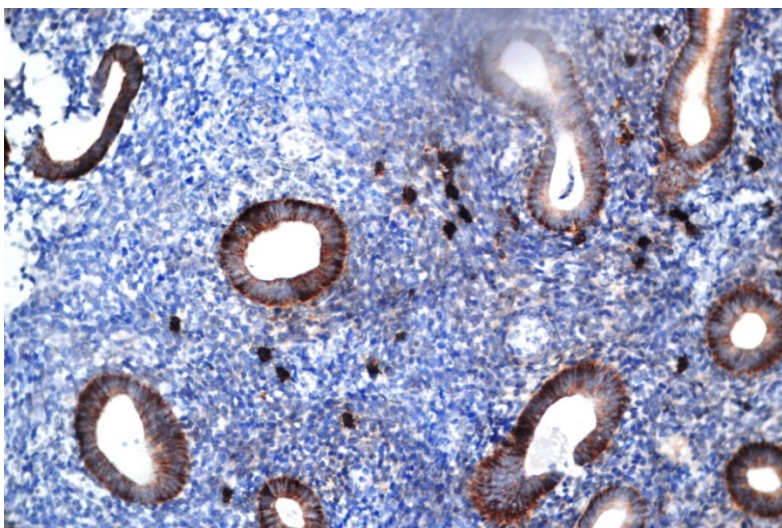


Рис. 1. CD 138–позитивна реакція у множинних плазматичних клітинах серед ендометріальної строми. Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до CD 138, $\times 400$.

В той же час висока експресія рецепторів до прогестерону у клітинах залозистого епітелію та строми ендометрію спостерігалась тільки у 83,3% випадках, а в 16,6% – помірна експресія рецепторів до прогестерону (рис. 2).

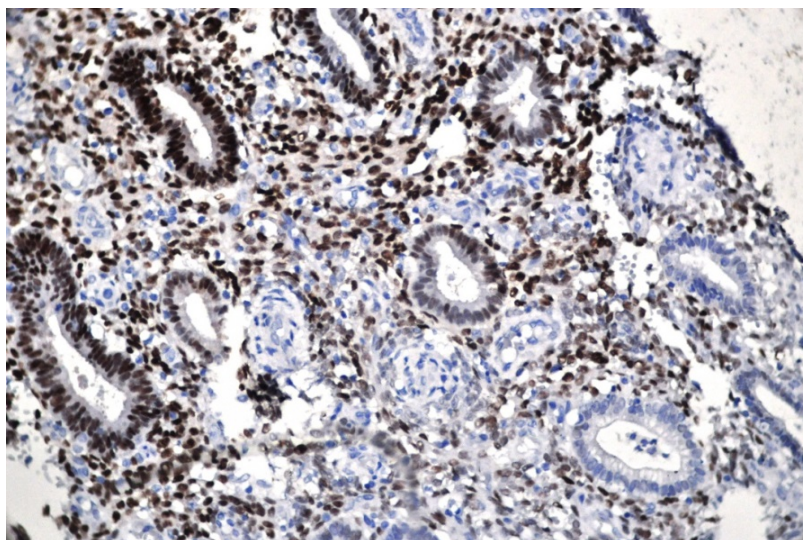


Рис. 2. Помірна експресія рецепторів до маркера прогестерону клітинами залозистого епітелію та строми ендометрію. Імуногістохімічне забарвлення з використанням МАТ до RR, $\times 400$.

Дослідження структури маткової перегородки з використанням трихромного забарвлення за Масоном для кращої диференціації м'язових та колагенових волокон показало, що в її структурі переважають колагенові волокна зі збільшенням ближче до основи кількості м'язових волокон.

Однією з причин поширеності болювого синдрому у жінок основної когорти з аномаліями розвитку статевих органів міг бути аденоміоз, виявлений

у 61,5% при патоморфологічному дослідженні видалених рудиментарних рогів (рис. 3).

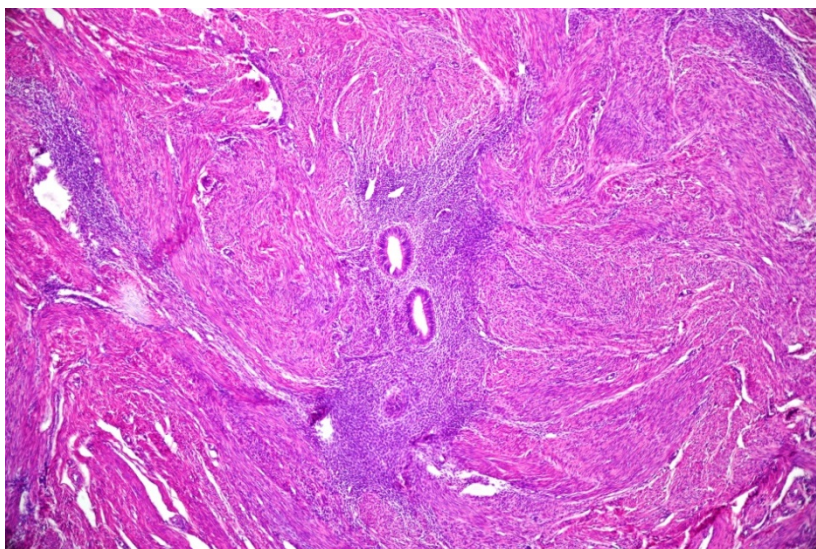


Рис. 3. Морфологічна структура аденоміозу рудиментарного рогу.
Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 400$.

Аномалії розвитку статевих органів негативно впливають на якість життя пацієток не залежно від вікової категорії. Встановлено, що якість життя у пацієток підліткового віку з обструктивними аномаліями розвитку статевих органів була нижчою, порівняно з пацієтками з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів цієї ж вікової категорії як за рахунок фізичної, так і за рахунок ментальної складової (SF-фізична – $41,7 \pm 5,5$ та $45,9 \pm 5,1$ балів відповідно ($p=0,0413$), SF-ментальна – $36,2 \pm 5,8$ та $41,1 \pm 6,1$ балів відповідно ($p=0,0326$)). Достовірно гіршою порівняно з контрольною групою була якість життя у пацієток раннього репродуктивного віку, як за рахунок фізичного, так і за рахунок ментального компонента (сумарна оцінка SF-12: $84,9 \pm 9,5$ проти $89,8 \pm 8,9$ балів, $p=0,0037$; SF-фізична $44,1 \pm 6,4$ проти $46,6 \pm 6,9$ балів, $p=0,0355$; SF-ментальна $40,8 \pm 5,9$ проти $43,2 \pm 6,9$ балів, $p=0,0345$).

Аномалії розвитку статевих органів негативно впливають на сексуальну функцію жінки, загальний бал індексу FSFI у пацієток репродуктивного віку був достовірно нижчим, порівняно з пацієтками контрольної групи ($p<0,001$). Сексуальну дисфункцію за рахунок зниження показників бажання, збудження та диспареунії виявлено у 22,6% пацієток другої та у 20,6% пацієток третьої групи.

Отримані результати дозволили обґрунтувати систему модель діагностично-лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя пацієток з аномаліями розвитку статевих органів для дівчат-підлітків (рис. 4) і жінок репродуктивного віку (рис. 5).

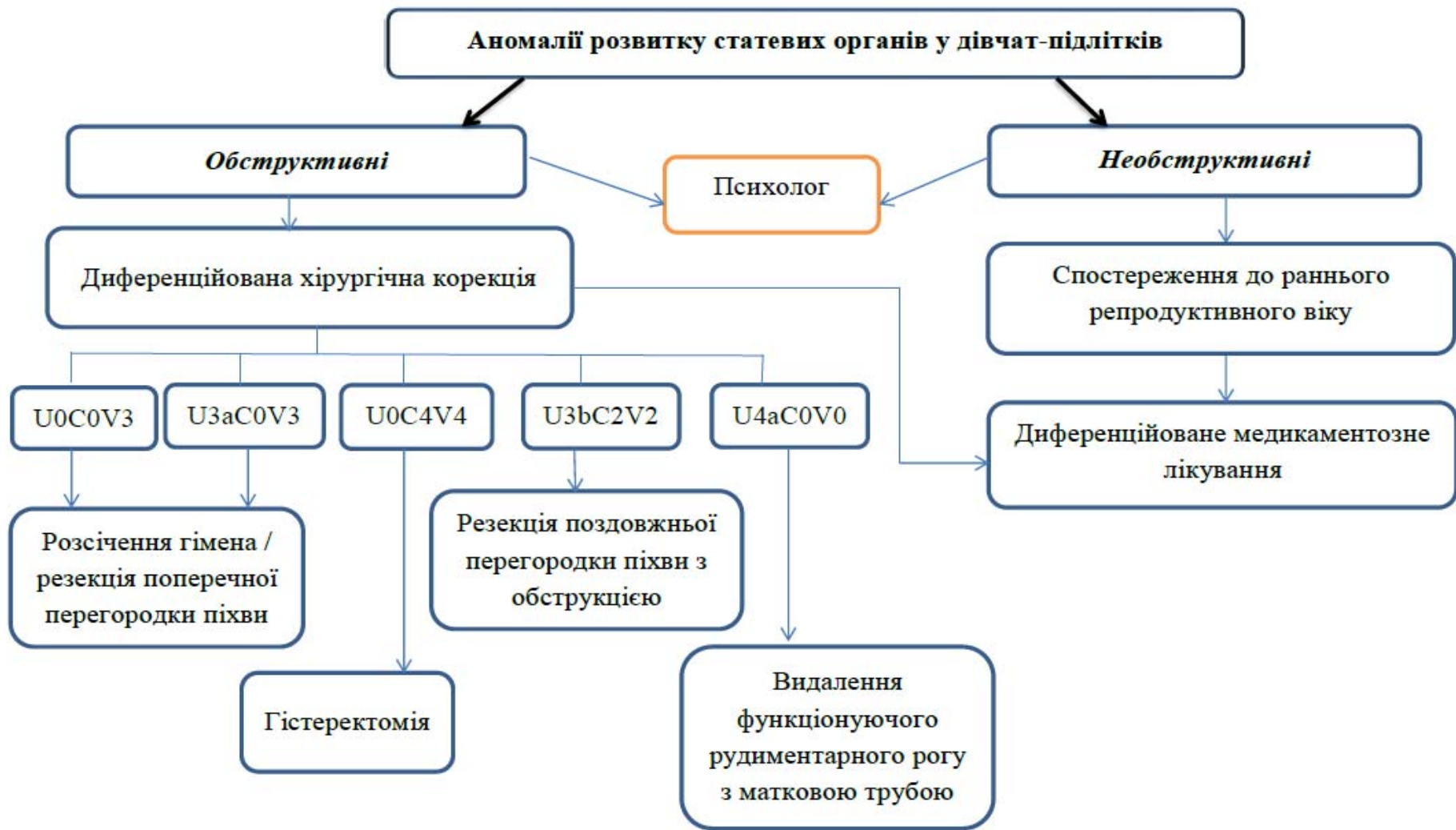


Рис. 4. Алгоритм менеджменту дівчат-підлітків з аномалією розвитку статевих органів

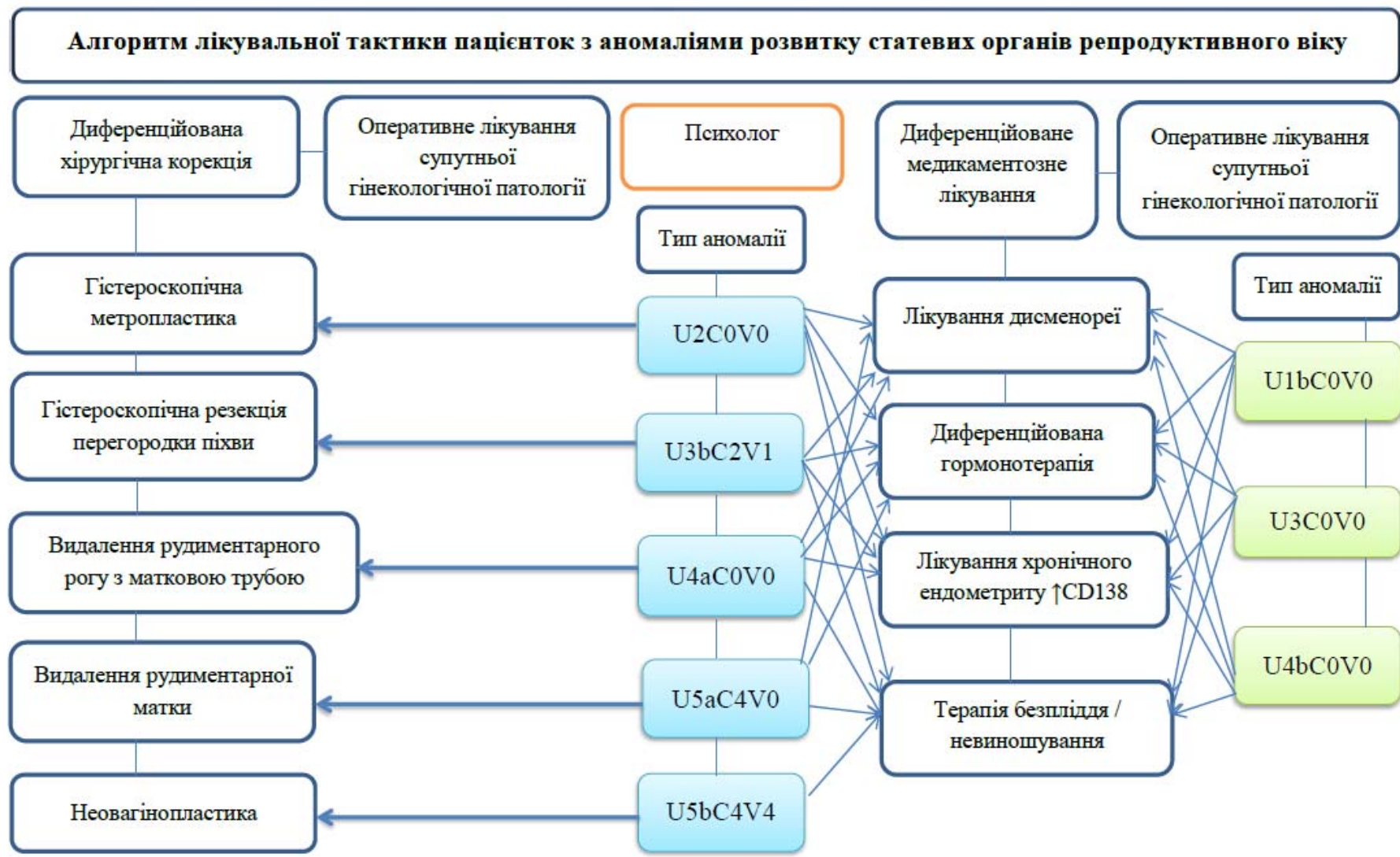


Рис. 5. Алгоритм менеджменту жінок репродуктивного віку з верифікованими аномаліями розвитку статевих органів

Хірургічний блок включав диференційовану корекцію аномалії розвитку статевих органів та лікування супутньої органічної гінекологічної патології; *медикаментозний блок* був спрямований на лікування ендометріозу, хронічного ендометриту, дисменореї, больового синдрому тощо; *консультативний* включав консультації суміжних спеціалістів за потреби (дитячий гінеколог, дитячий хірург, уролог, психолог).

Вибір хірургічної тактики залежав від типу аномалії розвитку статевих органів, оскільки далеко не в усіх випадках можливе / доцільне проведення хірургічного лікування маткової аномалії (U1b, U4b, U3, U5b).

Серед пацієнток підліткового віку значну частку склали пацієнтки з атрезією гімена та поперечною перегородкою піхви (61,1%), у трьох пацієнток поперечна перегородка піхви поєднувалась з дворогою маткою. Усім пацієнткам підліткового віку з діагностованими обструктивними аномаліями розвитку статевих органів, було проведено хірургічну корекцію, метою якої було як відновлення анатомічної будови органу, так і зменшення проявів дисменореї, больового синдрому та усунення несправжньої первинної аменореї.

У випадку атрезії гімена проводилось його Х-подібне розсічення з активною санацією піхви, при поперечній перегородці піхви проводили її розсічення гістероскопічним доступом. Після закінчення операції в піхві залишали катетер Фолея №8 для подальшої атравматичної санації впродовж 2-3 днів.

У випадку U0C4V4 у пацієнтки М., 16 років операцією вибору була лапаротомна гістеректомія з видаленням правих додатків та лівої маткової труби. Крім аномалії розвитку статевих органів, внаслідок якої розвинулась гематометра та двобічні гематосальпінкси, діагностовано ендометрію кисту правого яєчника та виражений зростковий процес малого тазу. Слід зазначити, що у даної пацієнтки з часу появи перших скарг на тазовий біль до верифікації діагнозу аномалії розвитку статевих органів пройшло 2 роки. За цей період дівчинці було проведено два оперативні втручання з інтервалом в рік з приводу симптоматики гострого живота: апендектомія та лапароскопія, під час якої було встановлено масивний зростковий процес, у зв'язку з чим аномалія розвитку статевих органів не була діагностована. Точна верифікація аномалії розвитку – функціонуюча матка, атрезія шийки матки та піхви та подвоєння лівої нирки здійснені шляхом МРТ органів малого тазу та черевної порожнини. Втрачений час та необґрунтовані оперативні втручання стали причиною розвитку ендометріозу та вираженого зросткового процесу малого тазу, що призвело до необхідності видалення яєчника, який входив до складу тубооваріального утвору.

У 5,6% дівчаток-підлітків з верифікованою аномалією розвитку U3bC2V2 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви з обструкцією) проведено оперативне втручання в об'ємі висічення поздовжньої перегородки піхви з утворенням єдиної піхви.

У 8,3% випадків дівчаткам-підліткам з U2aC0V0 проведення метропластики відтерміновано до досягнення репродуктивного віку та початку статевого життя.

При аномалії розвитку типу U3bC2V1 (8,3%) у пацієнток було обрано консервативну тактику, спрямовану на полегшення дисменореї, оскільки хірургічна корекція даної аномалії високотравматична, а користь від оперативного втручання менша, ніж ризики подальших ускладнень.

Хірургічна корекція була проведена всім пацієнткам репродуктивного віку з матковою перегородкою (U2) та однорогою маткою з рудиментарною порожниною рудиментарного рогу (U4a).

Кінцеві точки ефективності (end-points) запропонованої системної моделі менеджменту включали швидкість верифікації аномалії розвитку статевої і сечовидільної систем; відсутність дисменореї, больового синдрому, порушень менструальної функції впродовж одного року спостереження; настання вагітності у жінок з аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень, покращення якості життя.

Запропонована модель допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів з використанням 3D УЗД дозволила суттєво скоротити час верифікації аномалії розвитку статевих органів у пацієнток репродуктивного віку з $36,1 \pm 8,9$ місяців до $3,2 \pm 0,9$ місяців ($p < 0,00001$).

Частота дисменореї (вторинна точка ефективності) у пацієнток основної когорти після реалізації комплексу заходів запропонованої моделі склала 12,3% випадків при 60,4% випадках до включення у дослідження (редукція частоти дисменореї на 48,1% ($p < 0,00001$), частота больового синдрому знизилась з 30,5% випадків до 2,6%. При цьому швидка редукція больового синдрому спостерігалась переважно у пацієнток підліткового та раннього репродуктивного віку.

Нормалізації менструального циклу досягнуто у 88,9% пацієнток підліткового віку та 94,9% пацієнток репродуктивного віку (виключення склали 5 випадків синдрому Майєра-Рокітанського-Кюстнера). Покращення якості життя відмічено у 75,4% пацієнток репродуктивного віку, на загал впроваджені заходи дозволили покращити якість життя 88,9% пацієнткам підліткового віку, знизити частоту сексуальної дисфункції (відсутність у 61,5%), що підтверджує ефективність впровадженої моделі у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів.

Третинною точкою ефективності було настання вагітності у жінок аномаліями розвитку статевих органів і безпліддям, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень. Середній час спостереження за пацієнтками репродуктивного віку з аномаліями розвитку статевих органів, яким проводилась диференційована хірургічно-медикаментозна терапія, склав $26,7 \pm 9,8$ місяців. За час спостереження вагітність настала у 49,6% жінок зі 117 пацієнток другої і третьої груп репродуктивного віку, які жили статевим

життям. При перерахунку на 92 жінок, які планували вагітність в період проведення спостереження, частота настання вагітності склала 63,0%. На особливу увагу заслуговував перебіг 42 вагітностей у пацієнок, які завагітніли після проведення гістероскопічної метропластики. Серед 37 пацієнок із безпліддям завагітніли в період спостереження 45,95% жінок.

Аналіз частоти настання вагітності залежно від типу аномалії розвитку статевих органів показав, що серед пацієнок з матковою перегородкою і безпліддям після проведення метропластики завагітніли 52,6% жінок, серед пацієнок з дворогою маткою та безпліддям – 38,5%, серед пацієнок з однорогою маткою та безпліддям – 40,0%. Самостійно завагітніло 92,9% пацієнок, у 7,1% пацієнок вагітність настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Перебіг і наслідки вагітностей у жінок з матковою перегородкою після хірургічної корекції достовірно покращились. Частота доношування вагітності до терміну 37-40 тижнів зросла у 4,0 рази, у 1,8 разів зменшилась частота передчасних пологів, вірогідно знизилась втрата вагітності до 22 тижнів гестації (4,6 %) при 47,5 % у рутинній практиці.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми сучасної гінекології, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення патогенетичних механізмів і чинників, які сприяють розвитку репродуктивних порушень (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності і пологів) у жінок із аномаліями розвитку статевих органів і обґрунтуванні на цій основі системної моделі діагностичних, лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя даного контингенту жінок.

1. За даними ретроспективного аналізу встановлено, що час від появи перших скарг до встановлення діагнозу обструктивних аномалій розвитку статевих органів коливається в середньому від $6,6 \pm 1,8$ місяців до $36,1 \pm 8,9$ місяців для необструктивних аномалій розвитку, а пізня діагностика обструктивних аномалій розвитку статевих органів зумовлює розвиток гематометри (30,8%), гематосальпінксу (20,5%), гемоперитонеуму (12,8%) з клінічною картиною гострого живота. Серед наслідків вагітностей у жінок з аномаліями розвитку статевих органів переважали передчасні пологи (45,4%), самовільні пізні (30,8%) і ранні викидні (15,4%) при високій частоті кесарева розтину (40,9%).

2. Встановлено, що частота аномалій розвитку статевих органів, виявлена при активному скринінгу, складає 9,4%; серед яких – атрезія гімена та поперечна перегородка піхви (12,3%), перегородка матки (44,1%), дворого матка (22,3%), однорога матка (17,9%), аплазія піхви та матки (синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера-Хаузера) (2,8%), аплазія піхви при функціонуючій матці (0,6%).

3. Встановлено, що найбільш поширеними серед аномалій розвитку статевих органів є аномалії розвитку матки (87,0%), а поєднання аномалій розвитку статевих органів з аномаліями сечовидільної системи має місце у 18,8% випадків.

4. Доведено, що комплексна верифікація аномалій розвитку статевих органів з використанням 3D-сонографії дозволяє визначити тип аномалій відповідно класифікації ESHRE/ESGE: U0C0V3 (атрезія гімена, поперечна перегородка піхви) – 12,3%, U0C4V4 (нормальна матка, цервікальна аплазія, аплазія піхви) – 0,6%, U1bC0V0 (дисморфічна матка) – 0,6%, U2aC0V0 (перегородка матки часткова) – 39,6%, U2bC0V0 (перегородка матки повна) – 5,2%, U3aC0V0 (дворога матка часткова) – 7,8%, U3cC0V0 (дворога матка з перегородкою) – 1,9%, U3aC0V3 (дворога матка часткова, поперечна перегородка піхви) – 1,9%, U3bC2V1 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви без обструкції) – 10,4%, U3bC2V2 (повна дворога матка, подвоєна «нормальна» шийка, поздовжня перегородка піхви з обструкцією) – 1,3%, U4aC0V0 (однорога матка з рудиментарною порожниною рудиментарного рогу) – 8,4%, U4bC0V0 (однорога матка без рудиментарної порожнини / рудиментарного рогу) – 5,8%, U5bC4V4 (аплазія піхви та матки або синдром Майєра-Рокітанського-Кюстера) – 3,2%, U5aC4V0 (апластична матка з рудиментарною порожниною, аплазія шийки, нормальна піхва) – 0,6%.

5. Визначено чутливість, специфічність, точність та прогностичне значення методів візуалізації аномалій розвитку статевих органів: чутливість 2D УЗД складає 68,6%, гістеросальпінгографії – 83,1%, 3D УЗД – 98,3%, МРТ – 95,8%. Доведено високу інформативність 3D УЗД для диференційної діагностики різних типів аномалій розвитку матки: для перегородки матки (клас U2) чутливість складає 97,0%, специфічність – 98,1%, точність – 97,5%, ППР – 98,5%, ПНР – 96,2% з індексом каппа Коєна 0,949; для дворогої, дисморфічної, однорогої та апластичної матки – чутливість, специфічність, точність, ППР та ПНР становлять 100% з індексом каппа Коєна 1,000.

6. Встановлено відсутність гормонального дисбалансу у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Не встановлено статистично значимих змін рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, пролактину при виявленому значному розкиді показників рівня прогестерону у 66,7% дівчат-підлітків і 52,8% пацієнток пізнього репродуктивного віку, які відповідали недостатності лютеїнової фази, що може бути одним з факторів невиношування вагітності у жінок після 35 років, а у дівчат-підлітків відображати період встановлення функціонування репродуктивної системи.

7. Доведено, що за відсутності скарг на наявність патологічних виділень, свербіж, печію зі сторони зовнішніх статевих органів при комплексному обстеженні у 16,9% жінок з аномаліями розвитку статевих органів діагностовано бактеріальний вагіноз, у 5,95% – аеробний вагініт, хламідійне (5,9%) і трихомонадне інфікування (6,8%), виявлено безсимптомне виділення

вірусу простого герпесу II типу з цервікального каналу (22,0%), що свідчить про необхідність включення обстеження на ППШ і стан мікробіоти піхви в комплекс діагностичних заходів у жінок з аномаліями розвитку статевих органів.

8. Доведено, що у жінок з аномаліями розвитку статевих органів виявляються генітальний ендометріоз (23,4%), гідросальпінкси (10,2%), хронічний ендометрит (33,1%), патологія ендометрію (27,6%): поліпи ендометрію (19,8%), неатипова гіперплазія ендометрію (4,3%), невідповідність ендометрію фазі менструального циклу (3,4%).

9. Встановлено, що у 100% пацієток з матковою перегородкою виявляється висока експресія рецепторів до естрогенів, як в стромі, так і в залозах ендометрію, при цьому висока експресія рецепторів до прогестерону у клітинах залозистого епітелію та стромі ендометрію спостерігається тільки у 83,3% випадках. В структурі маткової перегородки переважають колагенові волокна зі збільшенням ближче до основи кількості м'язових волокон, а у 61,5% у видалених рудиментарних рогах при морфологічному дослідженні виявляється аденоміоз.

10. Доведено негативний вплив аномалій розвитку статевих органів на якість життя та сексуальну функцію пацієток не залежно від вікової категорії. Якість життя у пацієток підліткового віку з обструктивними аномаліями розвитку статевих органів була нижчою, порівняно з пацієтками з необструктивними аномаліями розвитку статевих органів цієї ж вікової категорії як за рахунок фізичної, так і за рахунок ментальної складової (SF-фізична – $41,7 \pm 5,5$ та $45,9 \pm 5,1$ балів відповідно ($p=0,0413$), SF-ментальна – $36,2 \pm 5,8$ та $41,1 \pm 6,1$ балів відповідно ($p=0,0326$)). Достовірно гіршою порівняно з контрольною групою є якість життя у пацієток раннього репродуктивного віку, як за рахунок фізичного, так і за рахунок ментального компоненту (сумарна оцінка SF-12: $84,9 \pm 9,5$ проти $89,8 \pm 8,9$ балів, $p=0,0037$; SF-фізична $44,1 \pm 6,4$ проти $46,6 \pm 6,9$ балів, $p=0,0355$; SF-ментальна $40,8 \pm 5,9$ проти $43,2 \pm 6,9$ балів, $p=0,0345$). Загальний бал індексу FSFI у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів був достовірно нижчим, порівняно з пацієтками контрольної групи – сексуальну дисфункцію за рахунок зниження показників бажання, збудження та диспареунії виявлено у 22,6% жінок раннього репродуктивного віку та у 20,6% – пізнього репродуктивного віку.

11. Запропонована системна модель допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів з використанням 3D УЗД дозволила скоротити час верифікації аномалії розвитку статевих органів у пацієток репродуктивного віку з $36,1 \pm 8,9$ місяців до $3,2 \pm 0,9$ місяців порівняно з рутинною практикою ($p < 0,00001$); знизити частоту дисменореї з 60,4% до 12,3%, больового синдрому з 30,5% до 2,6%, досягти нормалізації менструального циклу у 88,9% дівчат-підлітків і 94,9% пацієток репродуктивного віку, покращення якості життя у 75,4% пацієток репродуктивного віку та 88,9% дівчат-підлітків, усунути сексуальну дисфункцію у 61,5% жінок. За час спостереження ($26,7 \pm 9,8$ місяців)

завагітніли 49,6% зі 117 пацієток репродуктивного віку, які жили статевим життям, що в перерахунку на жінок, які планували вагітність, склало 63,0%. Частота вагітності у жінок із безпліддям склала 45,95 %. Частота доношування вагітності до терміну 37-40 тижнів зросла у 4,0 рази, у 1,8 разів зменшилась частота передчасних пологів, вірогідно знизилась втрата вагітності до 22 тижнів гестації – 4,6 % при 47,5 % у рутинній практиці.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення аномалій розвитку статевих органів до планового медичного огляду дівчат-підлітків 14-15 років бажано включити консультування гінеколога дитячого та підліткового віку та проведення ультразвукового обстеження органів малого тазу.

2. Системна модель менеджменту аномалій розвитку статевих органів має передбачати:

- максимально раннє обстеження дівчат-підлітків (при затримці статевого дозрівання) на основі впровадження скринінгових діагностичних технологій (2D УЗД органів малого тазу та нирок);

- деталізацію виду аномалій розвитку статевих органів на основі класифікації ESHRE/ESGE (2013) з використанням трансвагінального 3D УЗД, гістеро-, лапароскопії, МРТ;

- спадковість реалізації високоспеціалізованих лікувально-реабілітаційних заходів на амбулаторному та стаціонарному етапах надання допомоги з дотриманням принципу консилярності за наявності аномалій інших органів і систем;

- максимально ранній початок етіологічно і патогенетично обґрунтованих лікувально-відновлювальних заходів з проведенням обґрунтованого хірургічного втручання з пріоритетністю сучасних малоінвазивних технологій та «хірургії одного дня» за можливості;

- персоніфікований та мультидисциплінарний підхід до ведення пацієток з аномаліями розвитку статевих органів з урахуванням віку, типу аномалії, супутньої гінекологічної (урологічної) патології та реалізації репродуктивної функції;

- динамічний контроль ефективності реабілітаційних заходів;
- орієнтацію на якість життя пацієтки;
- лікувально-реабілітаційні заходи, що включають проведення за показаннями антибактеріальної, гормональної, метаболічної, знеболюючої терапії, фітотерапії, персоніфікованої прегравідарної підготовки тощо.

3. У пацієток з однорогою маткою та рудиментарним рогом з рудиментарною порожниною в ньому (U4aC0V0) рекомендується видалення рудиментарного рогу з матковою трубою з метою усунення дисменореї та можливості настання ектопічної вагітності в рудиментарному розі.

4. Жінкам з матковою перегородкою (U2a/bC0V0) показана гістроскопічна метропластика, особливо у пацієток з репродуктивними

втратами в анамнезі та безпліддям. Для контролю ефективності проведеної метропластики необхідно проведення 3D УЗД через місяць після оперативного втручання в другу фазу менструального циклу.

5. За наявності поздовжньої перегородки піхви з обструкцією (V2) чи поперечної перегородки піхви (V3) у дівчат-підлітків показано проведення резекції перегородки піхви гістероскопічним доступом зі збереженням цілісності гімену, при наявності поздовжньої перегородки піхви без обструкції (V1) та безплідді показано проведення гістероскопічної резекції перегородки піхви.

6. Пацієнткам з невиношуванням вагітності в анамнезі та аномаліями розвитку жіночих статевих органів показано визначення маркера хронічного ендометриту CD 138 в біоптаті ендометрію з метою вчасного лікування даної патології.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Репродуктивні наслідки гістероскопічної метропластики у пацієнток з вадами розвитку матки та порушенням генеративної функції. *Здоров'є жінчини*. 2014; 9 (95):146-149. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

2. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Верніковський ІВ. Корекція істміко-цервікальної недостатності у пацієнтки зі звичним невиношуванням. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014; 1(13): 124-126. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

3. Вереснюк НС. Порівняльна оцінка методів візуалізації аномалій розвитку матки. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016; 1(17): 48-50. DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5.

4. Вереснюк НС. Оцінка доцільності використання ультразвукового сканування в діагностиці маткових аномалій. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2016; 1/1 (20):104-107.

5. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Корекція дисменореї у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів. *Буковинський медичний вісник*. 2016; 4 (80), Т. 20: 39-42. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.4.80.2016.188>. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

6. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості диференційної діагностики аномалій розвитку матки. *Збірник наукових праць*

асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; 1(39): 8-12. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

7.Вереснюк НС. Роль магнітно-резонансної томографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів у жінок. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; 1, Ч.2 (Т.21): 326-329.

8.Пирогова ВІ, Козловський ІВ, Вереснюк НС, Малачинська МЙ. Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози абортів. Здоров'я жінки. 2017; 5 (121): 74-77. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

9.Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Особливості спеціалізованої допомоги пацієнткам з аномаліями розвитку статевих органів в умовах «хірургії одного дня». Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2 (42): 44-51. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.173083](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.173083). *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

10.Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки у пацієнток з невиношуванням вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019; 1(31): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5>. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

11.Vereshnyuk N. Challenges of differential diagnosis of congenital uterine malformations. International Academy Journal «Web of scholar». 2019; 8(38): 28-31. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31082019/6653.

12.Vereshnyuk N, Pyrohova V, Misiura A, Malachynska M. Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: clinical manifestations and diagnostic problems (clinical case). Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019; 1 (43): 6-10. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

13.Вереснюк Н. Вплив однорогої матки на репродуктивне здоров'я жінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2019; 38:63-71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-08>.

14.Vereshnyuk N, Pyrohova V, Pinyazhko O. Efficacy of herbal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of dysmenorrhea in women with congenital uterus anomalies and analysis of treatment cost. Світ медицини та біології. 2019; 4 (70):35-39. DOI: [10.26724/2079-8334-2019-4-70-35-39](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-4-70-35-39). *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

15.Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, Veresniuk N, Zubrytska L, Quintens J, Richir K, Gerasymov S. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 24(3):284-289. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000518. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, статистична обробка матеріалу).*

16.Малачинська М, Вереснюк Н. Вплив мікробіому на репродуктивну функцію жінки. *Здоров'я жінки.* 2020; 5-6 (151-152):38-42. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, підготовка до друку).*

17.Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Наконечний АЙ. Синдром Херліна-Вернера-Вундерліха – діагностично-лікувальні підходи. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2020; Том 10,3(37):53-58. DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.8. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

18.Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Порухення репродуктивного здоров'я у пацієток з аномаліями розвитку статевих органів. *Здоров'я жінки.* 2020; 7(153):51-55. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

19.Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Профілактика репродуктивних порушень у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина».* 2020;40:99-107. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-12>. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

20.Вереснюк НС, Пирогова В.І. Ефективність корекції внутрішньоматкової перегородки у пацієток із невиношуванням вагітності. *Вісник наукових досліджень.* 2016; 1:69-70. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.1.6130> *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка статті до друку).*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

21.Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Порухення репродуктивного здоров'я у пацієток з аномаліями розвитку матки. *Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки».* Київ, 15-16 травня 2014. *Репродуктивна ендокринологія.* 2014; 2(16):116. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка тез до друку).*

22.Вереснюк НС. Роль гістероскопії в оптимізації діагностики та лікування вад розвитку матки у жінок із безпліддям та звиклим невиношуванням. *Матеріали міжнародної конференції «Актуальні питання*

акушерства, гінекології та перинатології». 7-9 травня 2013, Судак. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 6 (2), 2 (62): 232-233.

23. Veresnyuk N, Pyrohova V, Vernikovskyy I. Reproductive outcome after hysteroscopic treatment of uterine septum. Abstracts of the 23-rd Annual congress of the ESGE. 24th – 27th September 2014. Brussel, Belgium. Gynecol Surg. 2014; 11 (Suppl 1): S1-S358. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка тез до друку).*

24. Pyrohova V, Veresnyuk N. Comparison of two dimensional and three dimensional ultrasonography in differential diagnosis of septate and bicornuate uterus. Abstracts for pre-selection for the RECOOP Annual Scientific Review CMJ April issue in 2016. RECOOP, 2015: 48. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка тез до друку).*

25. Pyrohova V, Veresnyuk N. The effectiveness of hysteroscopic metroplasty in patients with septate uterus. Abstracts for pre-selection for the RECOOP Annual Scientific Review CMJ April issue in 2016. RECOOP, 2015: 49. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка тез до друку).*

26. Piniashko O, Zaliska O, Vons B, Pyrohova V, Malachynska M, Veresnyuk N. Assessing real consumption of medications for fertility treatments in Ukraine. Value in health. 2016; 19 (7). ISPOR 19th Annual European Congress Research Abstracts. Vienna, Austria, October 29 – November 2 2016. Vienna, 2016: 405. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.09.341. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу).*

27. Piniashko O, Zaliska O, Pyrohova V, Malachynska M, Vernikovskyy I, Veresnyuk N. Analysis of real-world database: endometriosis treatment practice in Ukraine. Value in health. 2016; 19 (3). ISPOR 21-st Annual International Meeting Research Abstracts. Washington, USA, May 21-25 2016. Washington, 2016: 176. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.03.1434. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка тез до друку).*

28. Piniashko O, Zaliska O, Pyrohova V, Malachynska M, Veresnyuk N, Van Doeveren N. Real-life evidence in the treatment of gynecological diseases in Ukraine: use in decision making. Value in health. 2016; 19 (3). ISPOR 21-st Annual international meeting research abstracts. Washington, USA, May 21-25 2016. Washington, 2016: 176. DOI: 10.1016/J.JVAL.2016.03.1432. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, підготовка тез до друку).*

29. Вереснюк НС. Особливості діагностики аномалій розвитку статевих органів у жінок репродуктивного віку. Тези науково-практичної конференції:

“Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу”. Львів, 4-6 квітня 2017. Львів, 2017: 46-47.

30. Veresnyuk N, Pyrohova V, Malachynska M, Piniashko O. Comparative evaluation of the efficacy of herbal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dysmenorrhea in women with female reproductive tract congenital anomalies. *Value in Health*, 2017; 20 (9). ISPOR 6th Latin America conference abstracts. San Paolo, Brazil, 15-17 September 2017, San Paolo, 2017: 922. DOI: 10.1016/J.JVAL.2017.08.3109. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка тез до друку).*

31. Veresnyuk N, Pyrohova V, Malachynska M. Role of hysteroscopy in evaluation of intrauterine pathology. The 25th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) Abstracts. Vienna, Austria, 30 November - 2 December 2017, Vienna, 2017: 150. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка тез до друку).*

32. Вереснюк НС. Роль гістероскопії в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети». Чернівці, 21-22 лютого 2019. Чернівці, 2019: 32-34.

33. Вереснюк НС. Клінічне значення гістросальпінгографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів. Тези науково-практичної конференції: “Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї”. Львів, 9-11 квітня 2019. Львів, 2019: 50-51.

34. Veresnyuk N, Pyrohova V, Misiura A, Malachynska M. Unicornuate uterus with functional rudimentary horn: diagnostic problems. The 27th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) Abstracts. Paris, France, 21-23 November 2019. Paris, 2019: 166. DOI: <https://doi.org/10.26226/morressier.5d89e64be90a0c423845cd72> *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання тез).*

Видання, які додатково відображають наукові результати дисертації

35. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Шурпяк СО, Малачинська МЙ. Профілактика запальних ускладнень під час проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії. *Здоров'я України*. 2014; 4(16):38-39. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку).*

36. Пирогова ВІ, Вереснюк НС. Діагностична та оперативна гістероскопія: навчальний посібник. Львів: «Простір-М»; 2012. 112с. *(Здобувачем проведено аналіз даних літератури, узагальнення результатів досліджень, написання і підготовка до друку).*

37. Вереснюк НС, Пирогова ВІ, Малачинська МЙ. Спосіб діагностики аномалій розвитку матки. Патент на корисну модель №114515 від 10.03.2017р.

Заявка у 2016 0958 від 16.09.2016. Опубліковано 10.03.2017. Бюлетень №5. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка патенту до друку).*

38.Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Спосіб лікування неповної маткової перегородки. Патент на корисну модель №118808 від 28.08.2017р. Заявка у 2017 02557 від 20.03.2017. Опубліковано 28.08.2017. Бюлетень №16. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка патенту до друку).*

АНОТАЦІЯ

Вереснюк Н. С. Корекція якості життя та репродуктивних розладів у жінок з аномаліями розвитку статевих органів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми аномалій розвитку жіночих статевих органів, що полягає у теоретичному узагальненні патогенетичних механізмів і чинників, які сприяють розвитку репродуктивних порушень (больовий синдром, дисменорея, порушення менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності, ускладнення вагітності та пологів) за наявності аномалій розвитку статевих органів і обґрунтуванні на цій основі системної моделі діагностичних, лікувальних і профілактично-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції та покращення якості життя даного контингенту жінок.

Активний скринінг аномалій розвитку статевих органів показав, що частота даної патології складає 9,4%. Комплексне обстеження пацієнток показало варіабельність аномалій розвитку статевих органів, що зумовлює різноманітність клінічних проявів. Запропонована системна модель допомоги жінкам з аномаліями розвитку статевих органів з використанням 3D УЗД дозволила скоротити час верифікації аномалії розвитку статевих органів у пацієнток репродуктивного віку з $36,1 \pm 8,9$ місяців до $3,2 \pm 0,9$ місяців порівняно з рутинною практикою; знизити частоту дисменореї з 60,4% до 12,3%, больового синдрому з 30,5% до 2,6%, досягти нормалізації менструального циклу у 88,9% дівчат-підлітків та 94,9% пацієнток репродуктивного віку, покращення якості життя у 75,4% пацієнток репродуктивного віку та 88,9% дівчат-підлітків, усунути сексуальну дисфункцію у 61,5% жінок. За час спостереження ($26,7 \pm 9,8$ місяців) завагітніли 49,6% зі 117 пацієнток репродуктивного віку, які жили статевим життям, що в перерахунку на жінок, які планували вагітність, склало 63,0%. Частота вагітності у жінок із безпліддям

склала 45,95%. Частота доношування вагітності до терміну 37-40 тижнів зросла у 4,0 рази, у 1,8 разів зменшилась частота передчасних пологів, вірогідно знизилась втрата вагітності до 22 тижнів гестації – 4,6% при 47,5% у рутинній практиці.

***Ключові слова:** аномалії розвитку жіночих статевих органів, репродуктивне здоров'я, рецептивність ендометрія, якість життя, імуногістохімія, реабілітація.*

АННОТАЦІЯ

Вереснюк Н. С. Коррекция качества жизни и репродуктивных нарушений у женщин с аномалиями развития половых органов. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2021.

В диссертации приведено новое решение научной проблемы аномалий развития женских половых органов, что заключается в теоретическом обобщении патогенетических механизмов и факторов, которые способствуют развитию репродуктивных нарушений (болевого синдром, дисменорея, нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание беременности, осложнения беременности и родов) при наличии аномалий развития половых органов и обосновании на этой основе системной модели диагностических, лечебных и профилактически-реабилитационных мероприятий для восстановления репродуктивной функции и улучшения качества жизни данного контингента женщин.

Активный скрининг аномалий развития половых органов показал, что частота данной патологии составляет 9,4%. Комплексное обследование пациенток установило вариабельность аномалий развития половых органов, что обуславливает разнообразие клинических проявлений. Предложенная системная модель помощи женщинам с аномалиями развития половых органов с использованием 3D УЗИ позволила сократить время верификации аномалии развития половых органов у пациенток репродуктивного возраста с $36,1 \pm 8,9$ месяцев до $3,2 \pm 0,9$ месяцев по сравнению с рутинной практикой; снизить частоту дисменореи с 60,4% до 12,3%, болевого синдрома с 30,5% до 2,6%, достичь нормализации менструального цикла у 88,9% девочек-подростков и 94,9% пациенток репродуктивного возраста, улучшения качества жизни у 75,4% пациенток репродуктивного возраста и 88,9% девушек-подростков, устранить сексуальную дисфункцию у 61,5% женщин.

За время наблюдения ($26,7 \pm 9,8$ месяцев) забеременели 49,6% из 117 пациенток репродуктивного возраста, живших половой жизнью, что в пересчете на женщин, которые планировали беременность, составило 63,0%. Частота беременности у женщин с бесплодием составила 45,95%. Частота доношивания беременности до срока 37-40 недель выросла в 4,0 раза, в 1,8 раза

уменьшилась частота преждевременных родов, вероятно снизились потери беременности до 22 недель гестации до 4,6% при 47,5% в рутинной практике.

Ключевые слова: аномалии развития женских половых органов, репродуктивное здоровье, рецептивность эндометрия, качество жизни, иммуногистохимия, реабилитация.

ANNOTATION

Veresnyuk N. S. Correction of the quality of life and reproductive disorders in women with female genital malformations. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology». – Shupyk National University of Healthcare, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a new solution to the scientific problem of female genital malformations, which is a theoretical generalization of pathogenetic mechanisms and factors that contribute to the development of reproductive disorders (pain, dysmenorrhea, menstrual irregularities, infertility, miscarriage, complications of pregnancy and childbirth) at presens of genital anomalies and substantiation on this basis of a system model of diagnostic, therapeutic and preventive rehabilitation measures to restore reproductive function and improve the quality of life of this group of women.

Active screening showed that the frequency of female genital malformations is 9.4%, including hymen atresia and transverse vaginal septum (12.3%), uterine septum (44.1%), bicornuate uterus (22.3%), unicornuate uterus (17.9%), aplasia of the vagina and uterus (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome) (2.8%), aplasia of the vagina with a functioning uterus (0.6%). The majority of menstrual patients with female genital malformations were characterized by varying degrees of dysmenorrhea, which began in adolescence and gradually progressed. The relative risk of developing dysmenorrhea in the presence of female genital malformations is RR 4.1; 95 CI: 2.2-7.6, NNT 1.8. The leading complaints of patients with female genital malformations were the absence of menstruation (18.8%), menstrual irregularities (29.2%), pain (30.5%), dysmenorrhea (60.4%), infertility (31.4%), miscarriage (47.5%).

Isolated disorders of the structure of one organ (uterus or cervix or vagina) were found in 81.8% of patients, complex abnormalities involving several organs – in 18.2% of cases, with the predominance of the latter in adolescent girls. In 22.2% of adolescent girls, a combination of abnormalities of the reproductive and urinary systems was detected, and probable differentiation of the type of female genital malformations in 52.8% of cases was possible only by MRI of the pelvis and abdomen. Evaluation of the informativeness of various methods of visualization of female genital malformations showed that the sensitivity of 2D ultrasound in the diagnosis of type of anomalies of genital development is 68.6%, hysterosalpingography – 83.1%, 3D ultrasound – 98.3% ($p < 0,0001$ compared with 2D ultrasound and hysterosalpingography), MRI – 95.8%.

At hysteroscopy/laparoscopy in women of reproductive age, uterine abnormalities were verified according to the ESHRE/ESGE classification: dysmorphic uterus (class U1) – 0.8%; septate uterus (class U2) – 55.9%; bicornuate uterus (class U3) – 23.7%; unicornuate uterus (class U4) – 17.8%; aplastic uterus (class U5) – 1.7% case. In 12.7% of cases, cervical and vaginal developmental abnormalities were diagnosed: double "normal" cervix (subclass C2) – 86.7%, cervical aplasia (subclass C4) – 13.3%, longitudinal non-obstructing vaginal septum (subclass V1) – 86.7%, aplasia of the vagina (subclass V4) – 6.7%.

As concomitant pathology in patients with female genital malformations were diagnosed with genital endometriosis (23.4%), of which in patients of reproductive age 27.9%), hydrosalpinx (10.2%) and endometrial pathology – uterine polyps (19,8%), endometrial hyperplasia without atypia (4.3%); chronic endometritis (33.1%). In 100% of patients with uterine septum, high expression of estrogen receptors is detected in both stroma and endometrial glands, with high expression of progesterone receptors in glandular epithelial cells and endometrial stroma was observed only in 83.3% of cases. The structure of the uterine septum was dominated by collagen fibers with an increase in the number of muscle fibers closer to the base, and 61.5% of the removed rudimentary horns on morphological examination revealed adenomyosis.

The quality of life in adolescent patients with obstructive anomalies of genital tract was lower compared to patients with non-obstructive anomalies of genital development of the same age category due to both physical and mental component (SF-physical – 41.7 ± 5.5 and 45.9 ± 5.1 points, respectively, SF-mental – 36.2 ± 5.8 and 41.1 ± 6.1 points, respectively. Sexual dysfunction due to decreased rates of desire, arousal and dyspareunia was found in 22.6% of women of early reproductive and 20.6% – of late reproductive age.

The proposed system model of care for women with female genital malformations using 3D ultrasound has reduced the time of verification of genital anomalies in patients of reproductive age from 36.1 ± 8.9 months to 3.2 ± 0.9 months compared with routine practice; reduce the incidence of dysmenorrhea from 60.4% to 12.3%, pain from 30.5% to 2.6%, achieve normalization of the menstrual cycle in 88.9% of adolescent girls and 94.9% of patients of reproductive age, improving the quality of life in 75.4% of patients of reproductive age and 88.9% of adolescent girls, eliminate sexual dysfunction in 61.5% of women.

During the observation period (26.7 ± 9.8 months), 49.6% of 117 patients of reproductive age who had sex became pregnant, which in terms of women who were planning a pregnancy was 63.0%. The incidence of pregnancy in women with infertility was 45.95%. The frequency of full-term pregnancies to term of gestation of 37-40 weeks increased by 4.0 times, the frequency of premature births decreased by 1.8 times, pregnancy losses by 22 weeks of gestation decreased to 4.6% compared to 47.5% in routine practice.

Key words: *female genital malformations, reproductive health, endometrial receptivity, quality of life, immunohistochemistry, rehabilitation.*

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГ	– антимюллерів гормон
АМК	– аномальні маткові кровотечі
АРСО	– аномалії розвитку статевих органів
ВР	– відносний ризик
ВШ	– відношення шансів
ГС	– гістероскопія
ГСГ	– гістросальпінгографія
ДІ	– довірчий інтервал
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПСШ	– інфекції, що передаються статевим шляхом
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛС	– лапароскопія
МЦ	– менструальний цикл
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
П	– прогестерон
ПНР	– прогностичність негативного результату
ППР	– прогностичність позитивного результату
ПРЛ	– пролактин
РЕ	– рецептори естрогенів
РП	– рецептори прогестерону
Т	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ХЕ	– хронічний ендометрит
УЗД	– ультразвукове дослідження
CD 138	– маркер хронічного ендометриту
FSFI	– індекс жіночої сексуальної функції
ESHRE	– Європейське Товариство репродукції людини та ембріології
ESGE	– Європейське товариство гінекологів-ендоскопістів
SF-12	– 12-позиційний короткий опитувальник здоров'я
2D УЗД	– двовимірне ультразвукове дослідження
3D УЗД	– тривимірне ультразвукове дослідження